

za 4% citrát sodný. To je jistě klíčový poznatek, který byl ve studii potvrzen jednorocním sledováním na souboru čítajícím přes 300 nemocných, z čehož přibližně u poloviny CŽK byly použity heparinové zátky a u další poloviny zátky citrátové (počet výměn CŽK v obou periodách srovnatelný, nutnost použít rt-PA rovněž obdobná). Další poznatky vyplývající ze studie svědčí spíše ve prospěch citrátu sodného (vs. heparinu). Po stránce klinické je tak jistě důležité, že byly vyloučeny případy heparinem indukované trombocytopenie. Byly rovněž eliminovány případy interference heparinu do stanovení INR (falešně pozitivní hodnoty). Někteří klinická pozorování uskutečněná během citrátové periody naznačují, že se výrazně snížil počet případů lokálního krvácení, ke kterému docházelo častěji v heparinové periodě (statisticky nehodnoceno). Po stránce ekonomické má konverze z heparinu na citrát nepochybně přednosti, které jsou dány poměrem 6,46 kanadských dolarů/heparinová zátká vs. 0,94 kanadských dolarů/citrátová zátká. Závěrem lze uvést, že ačkoli charakter studie (retrospektivní, monocentrická, nekontrolovaná) má své slabiny a testovaná hypotéza (přednost citrátu sodného vs. heparinu coby lokálního antikoagulačního činidla v CŽK) si zasluhuje další výzkum, lze přiznat, že nábrada heparinu látkou spojenou s menším výskytem nežádoucích účinků se zdá být svůdná. Pozoruhodnou shodou okolností se k obdobným závěrům příklání i další studie s obdobným tématem publikovaná ve stejném čísle NDT (Lok, 2007). V české veřejnosti může být aktuálnost dané problematiky zčásti umocněna tragickými událostmi spojenými s (cíleně kriminálním) použitím/zneužitím heparinu v havlíckobrodské nemocnici, ke kterému došlo v nedávné minulosti.

#### Literatura

- Coli L, Donati G, Cianciolo G, et al. Anticoagulation therapy for the prevention of hemodialysis tunneled cuffed catheters (TCC) thrombosis. *J Vasc Access* 2006;7: 118–122.
- Hendrickx L, Kuypers D, Evenepoel P, et al. A comparative prospective study on the use of low concentrate citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. *Int J Artif Organs* 2001;24:208–211.
- Lok CE, Appleton D, Bhola C, et al. Trisodium citrate 4% – an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:477–483.
- Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, et al. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:721–728.
- Rayner HC, Besarab A, Brown WW, et al. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):22–26.
- Zellweger M, Bouchard J, Raymond-Carrier S, et al. Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J* 2005;51:360–365.

## Patogeneze a prevence ztráty kostní hmoty u nemocných s postižením ledvin léčených imunosupresí

Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:223–234.

**T**ématem „Nemoc měsíce“ se v letošním lednovém čísle JASN stala problematika patogeneze a prevence ztráty kostní hmoty u nemocných s postižením ledvin dlouhodobě léčených imunosupresí (IS). Zatímco v minulosti se veškerá pozornost kliniků orientovala na samotné (klinicky nezhřídká dramatické) projevy nemocí ledvin (jako např. systémového lupusu – SLE) a problematika kostních patologických změn byla zcela pomíjena, došlo v poslední době k probuzení zájmu o tuto specifickou oblast. V zásadě jsou imunosupresivy léčeny tři skupiny nemocných: 1) nemocní se zánětlivými, nezhřídká multisystémovými nemocemi s/bez postižení ledvin, 2) nemocní s orgánovými transplantacemi, 3) ne-

mocní s maligními chorobami, včetně hematologických malignit. Nefrologická problematika se týká prvních dvou skupin nemocných, předmětem podrobnější analýzy článku je především skupina první, již byla dosud věnována poměrně malá pozornost.

V rámci platformy Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) byl recentně předložen návrh na stanovení příslušné terminologie a klasifikace kostních poruch, které se vyskytují u chronických onemocnění ledvin (Moe, 2006). Tyto snahy navazují na iniciativu National Institute of Health (NIH), který definoval osteoporózu se zvláštním ohledem na její sekundární formy (NIH Consensus Statement, 2000): osteoporóza je onemocnění skeletu, které charakterizuje narušená síla, predisponující ke zvýšenému riziku fraktury. Kostní síla odráží a integruje dva hlavní rysy – kostní denzitu (měřitelnou pomocí rtg absorpční fotometrie – DXA) a kostní kvalitu (obtížněji hodnotitelnou). U sekundárních forem osteoporózy představují změny v kostní minerálové denzitě (BMD) podstatně méně významný rizikový faktor pro vznik fraktury, než je tomu u prosté postmenopauzální osteoporózy, naopak zřetelným defektem je snížená kostní síla. Terminologie KDIGO rozoznává v rámci osteodystrofie různé stupně postižení kostního obratu (vysoký, normální, nízký), mineralizace (normální, narušená) a volumnu (vysoký, normální, nízký).

*Mechanismy ztráty kosti* zahrnují v různých kombinacích: 1) obecné účinky základního onemocnění (např. imobilita, nutriční deficit, zánětlivý stav), 2) specifitější účinky poruchy funkce (např. akutní selhání ledvin, chronické onemocnění ledvin), 3) účinek léčby.

Ad 1) Z hlediska *imobility* je znám výrazný negativní dopad dlouhodobého pobytu na lůžku na stav skeletu. Chronická onemocnění ledvin a jater jsou provázena významným *deficitem vitamínu D*. Je pravděpodobné, že *zánětlivým procesem* dochází k narušení rovnováhy mezi aktivátorem receptoru pro NF-κB ligandu (RANKL) a jeho solubilním decoy receptorem – osteoprotegerinem, a tím ke ztrátě kontroly nad osteoklastogenezi.

Ad 2) Někteří ojedinělá pozorování naznačují, že u pacientů s primárními a sekundárními *glomerulopatiemi*, léčených glukokortikoidy, dochází ve značné míře k vývoji osteopenie (de Deus, 2003). U *SLE* predikuje míru kostních ztrát závažnost onemocnění. V jedné recentně publikované práci, zahrnující přes 300 žen se SLE, byl vysoký kumulativní index poškození nemocí spjat s významnou redukcí BMD v oblasti femuru a bederní paterě, a to nezávisle na léčbě kortikosteroidy. Stav skeletu byl rovněž hodnocen v ojedinělých studiích u ANCA-pozitivních vaskulitid; v jedné z nich byla prokázána osteopenie u více než 57 % nemocných po 15 měsících od stanovení diagnózy. K systémovým ztrátám kostní hmoty dochází poměrně časně v rámci přirozeného průběhu nemoci u *revmatoidní artritidy*, a to ve vazbě na aktivitu nemoci; určité náznaky svědčí o možném příznivém vlivu látek ovlivňujících chorobu (DMARD) nejen na aktivitu nemoci, ale také na skelet. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin stupně 2 a více lze předpokládat vývoj negativních změn na skeletu, které jsou obvykle součástí sekundární hyperparatyreózy. Kostní změny mají různou podobu, stejně tak velmi různorodý je rozsah BMD. Stoupá významně riziko fraktur.

Ad 3) Problematickými imunosupresivními látkami z hlediska působení na skelet jsou především glukokortikoidy a v menší míře kalcineurinové inhibitory. Glukokortikoidy jsou schopny narušit i intaktní skelet, a to při malých dávkách, např. 5 mg prednisolonu denně. Glukokortikoidy mohou působit lokálně i systémově, přičemž jejich vlivem dochází k inhibici osteoblastické aktivity (časná fáze) a zvýraznění osteoklastické aktivity (pozdější fáze), vyvíjí se určitý stupeň sekundární hyperparatyreózy; důležitý je rovněž rozvoj hypogonadatropního hypogonadismu spojeného

s útlumem anabolických dějů. Mechanismus působení kalcineurinových inhibitorů (především cyklosporinu) patrně zahrnuje narušení rovnováhy mezi RANKL a osteoprotegerinem; jejich působení na skelet lze však jen obtížně odfiltrovat od obvykle souběžného podávání kortikosteroidů.

V *prevenci* ztrát kostní hmoty u nemocných léčených glukokortikoidy se uplatnily především různé látky ze skupiny bisfosfonátů (původně pamidronát, později etidronát, alendronát, risedronát). Kromě inhibice resorpční schopnosti bylo v některých studiích dosaženo i snížení výskytu fraktur. Výsledky léčby vitaminem D (a kalcie) byly podstatně méně průkazné. Podobně případný přínos hormonální náhradní léčby (testosteron, estrogen) a také přínos anabolik je třeba důkladněji dokumentovat.

*Screening a léčba* – Vzhledem k tomu, že ke ztrátám kostní hmoty dochází poměrně rychle a možnosti určení nejvíce ohrožených pacientů jsou relativně omezené, je vhodné se zaměřit jak z hlediska sledování, tak z hlediska léčebných (a preventivních) opatření především na následující rizikové skupiny: onemocnění závažné povahy vyžadující imunosupresivní léčbu, nemocné léčené glukokortikoidy a pacienty po transplantaci ledviny léčené kortikosteroidy a kalcineurinovými inhibitory.

*Perspektivy* – Značné naděje jsou vkládány v léčebné prostředky zaměřené na ovlivnění nerovnováhy systému RANKL/osteoprotegerin (podání protilátek proti RANKL, či naopak rekombinantního osteoprotegerinu); jinou perspektivní oblast představuje vývoj vhodné anabolické terapie.

## ■ KOMENTÁŘ

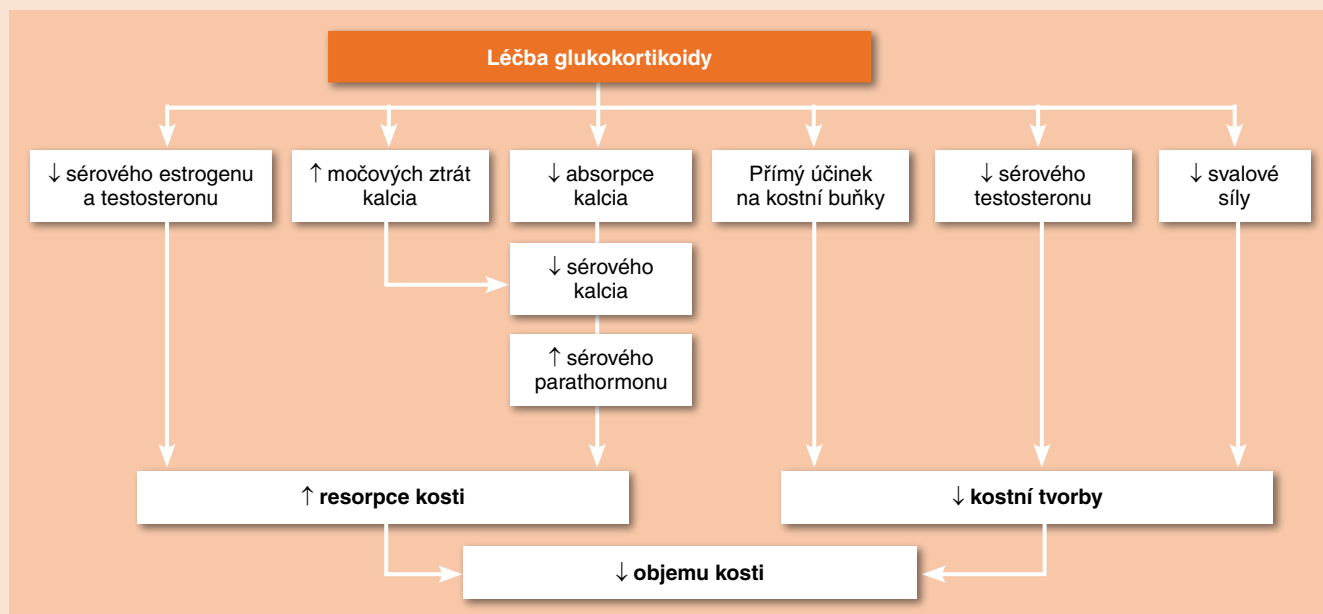
Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaný článek je zajímavý především tím, že upozorňuje na tematiku (tedy vývoj kostních změn u nemocných s renálním postižením léčených imunosupresí), které přes svůj nesporný klinický význam nebyla věnována taková systematická pozornost, jakou by si zasloužila. Tento „dlub“ má svůj korelát i v terminologii, která jen částečně vystihuje podstatu a rozsah kostních (patologických) změn, k nimž dochází. Současná definice (WHO) se opírá především o měření BMD metodou DXA, a to u postmenopauzální bělošské populace. Ačkoli je nepochybné, že soubor pacientů léčených IS se v mnohém od této vzorové skupiny odlišuje (pohlavím, rasou, nezřídka sekundárním charakterem osteoporózy, vzniklé v důsledku léčby), je vhodné vzít definici WHO v úva-

hu, přinejmenším pro její značnou popularitu. Dle WHO lze klasifikovat čtyři stupně osteoporózy (normální, osteopenie, osteoporóza, závažná osteoporóza), lišící se jak relativní odchylkou BMD proti normální populaci, tak i vzestupem relativního rizika fraktury. Definice sekundárních forem osteoporózy dle NIH představuje pokrok ve snaze přesněji specifikovat kostní změny u skupiny nemocných s renálním postižením léčených IS.

Ačkoli autor článku zdůraznil různorodost patogenetických procesů uplatňujících se při vývoji kostního postižení u renálních pacientů s IS (především procesy podmíněné základním onemocněním vs. mechanismy podmíněné IS léčbou), nelze často tento metodický přístup uplatnit a jednotlivé procesy přesně odlišit. U vybraných onemocnění (např. revmatoidní artritidy) jsou patologické kostní změny relativně časté a patří do klinického obrazu nemoci, bez ohledu na rozsah ledvinového postižení, u většiny dalších situací (u většiny základních onemocnění ledvin) však bývá postižení skeletu vázáno až na rozvoj vyšších stupňů chronického onemocnění ledvin, reflektujících významnější pokles glomerulární filtrace. Samozřejmě především u první z obou zmiňovaných skupin lze předpokládat možnost přímého ovlivnění kostních patologických změn ovlivněním aktivity nemoci. To lze např. dokumentovat výsledky slibného experimentu – u TNF transgenických myši, vyznačujících se vývojem erozivní artritidy a systémovými ztrátami kostní hmoty se podařilo dosáhnout blokády procesu kostních změn aplikací osteoprotegerinu a anti-TNF protilátky (infliximabu).

Při rozboru účinku IS léků na skelet lze označit za nejméně rizikové především ta imunosupresiva, která se chovají jinak nejtoxičtěji (jako např. cyklofosfamid). Tento paradox spočívá patrně ve skutečnosti, že podstatou toxického účinku těchto látek je působení na buněčný obrat – a ten je v kostních strukturách poměrně nízký. Zřetelně nejzhoršnější účinek na zdraví skeletu mají glukokortikoidy. Mechanismus působení glukokortikoidů na skelet je komplexní a nepříznivě zasahuje oba základní procesy metabolismu kosti – tvorbu i resorpci (viz schéma). Důsledky tohoto působení mohou být dramatické, a to jak z pohledu probíhajících biochemických a strukturálních změn, tak také z hlediska fraktur. Např. frekvence fraktur je u žen se SLE zhruba pětinašobná proti srovnatelné zdravé populaci. Tzv. bezpečná dávka glukokortikoidů patrně neexistuje, takže je třeba jednak minimalizovat užití kortikoidů a dále je co největší míře užít preventivní a léčebné prostředky, příznivě ovlivňující zdraví skeletu. Jak postupovat u nemocných léčených glukokortikoidy v dávce  $\geq 5$  mg denně po dobu delší než tři měsíce



Schematické znázornění vývoje kostních změn při léčbě glukokortikoidy (upraveno z Libanati, 1992).

*se lze inspirovat z doporučení American College of Rheumatology (ACR) (ACR, 2001): suplementace kalcíem a vitamínem D (1 500 mg/den, resp. 800 IU/denně), podání bisfosfonátů (alendronát 35 mg/týdně pro prevenci, 70 mg/týdně pro léčbu; risedronát 35 mg/týdně pro prevenci i léčbu), náhrada androgenních steroidů u mužů v případě jejich deficitu, podání kalcitoninu v případě intolerance či kontraindikace bisfosfonátů. V případě vzniku bolestivých fraktur může být přínosným podání kalcitoninu nasální formou (v dávce 200 IU/den). Pacient by měl být sledován dlouhodobě s kontrolami, zda ztráty kosti pokračují. Vhodným doplňkem je pohybový a cvičební režim. V případě hyperkalcie (vylučování kalcia močí > 400 mg/denně) lze použít thiazidová diuretika spolu s restrikcí soli. Kromě těchto již existujících opatření lze do budoucna spatřovat naději i ve vývoji nových látek či postupů (např. ovlivnění sekrece parathormonu manipulací s extracelulárním kalcium-senzitivním receptorem).*

*Závěrem lze shrnout, že při vhodném přístupu k ohroženým nemocným s postižením ledvin, kteří jsou léčeni imunosupresivy, se lze vyvarovat rozvoji destruktivních kostních změn či dosáhnout jejich (alespoň částečné) úpravy.*

#### **Literatura**

de Deus RB, Ferreira AC, Kirsztajn GM, Heilberg IP. Osteopenia in patients with glomerular diseases requiring long-term corticosteroid therapy. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c69–74.

Libanati, CS, Baylink, DS. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest* 1992;102:1426–1435.

Moe S, Druke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.

Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, NIH Consensus Statement. 2000;17:1–45.

Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–1503.

v řetězci společnosti DaVita (druhý největší poskytovatel dialyzační péče v USA). Parametry tukového metabolismu byly sledovány čtvrtletně. Nemocní byli rozděleni i podle etnického původu (běloši, černoši, Asiati, indiáni a ostatní). Z databáze společnosti DaVita byla získána data o nemocných týkající se kouření, kardiovaskulárních a ostatních onemocnění v předchorobí. V mnoho-  
rozměrové analýze bylo také zohledněno, zda nemocný je dialyzovaný na centrální žilní katétr či AVF, čtvrtletně byla kalkulována suchá váha po HD a BMI. Většina laboratorních parametrů byla odebrána před dialýzou a vyšetřována centrálně v jedné laboratoři. Jako parametry vypovídající o nutričním a zánětlivém stavu organismu byly vybrány: sérový albumin, nPNA (parametr denního příjmu proteinů), TIBC, ferritin, sérový kreatinin (jako parametr svalové masy), počet periferních leukocytů, procento lymfocytů v periferním KO (považováno za nutriční parametr, který je nezávislým parametrem mortality), hemoglobin a sérový bikarbonát.

Statistická analýza byla prováděna pomocí tří modelů mnoho-  
rozměrové analýzy: 1) neadjustovaný model zahrnující jen koncentrace lipidů a mortalitu s ohledem na kvartální sledování; 2) case-mix-adjustovaný model zohledňující věk, pohlaví a etnikum, diabetes, rodinný stav, typ pojištění, kouření, reziduální renální funkci a Kt/V; 3) case-mix-adjustovaná varianta zohledňující výše zmíněné parametry zánětu a nutrice a zahrnující také BMI.

Průměrný věk ve skupině nemocných, která měla dostatečný počet měření koncentrací cholesterolu, aby mohla být zařazena do hodnocení, byl 61 let. Nemocných starších 65 let bylo 44 %. Žen bylo v této skupině 47 % a diabetiků 49 %. Běloši tvořili 37 % a černoši 31 % z celkového počtu nemocných. BMI byl 26,9 kg/m<sup>2</sup> a průměrný cholesterol 3,9 mmol/l. Hlavní komorbiditou v této skupině bylo chronické srdeční selhání u 26 % nemocných, ICHS u 18 %, ischemická choroba periferních tepen (především DK)